UNIVERSITE RENE DESCARTES de PARIS

FACULTE de MEDECINE PARIS - OUEST

1

ANNEE 1971 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Nicole B O U T O N

née le 21-04-1945 à SANCOINS (Cher)

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le :

Une observation de chromosome du groupe F en anneau.

Président : Monsieur le Professeur THIEFFRY

UNIVERSITE RENE DESCARTES de PARIS

FACULTE de MEDECINE PARIS - OUEST

ANNEE 1971 THESE N°

POUR LE

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Nicole B O U T O N

née le 21-04-1945 à SANCOINS (Cher)

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le :

Une observation de chromosome du groupe F en anneau.

Président : Monsieur le Professeur THIEFFRY

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents.

Ce travail n'est qu'un modeste témoignage

de ce qu'ils ont fait pour moi.

A notre Président de Thèse

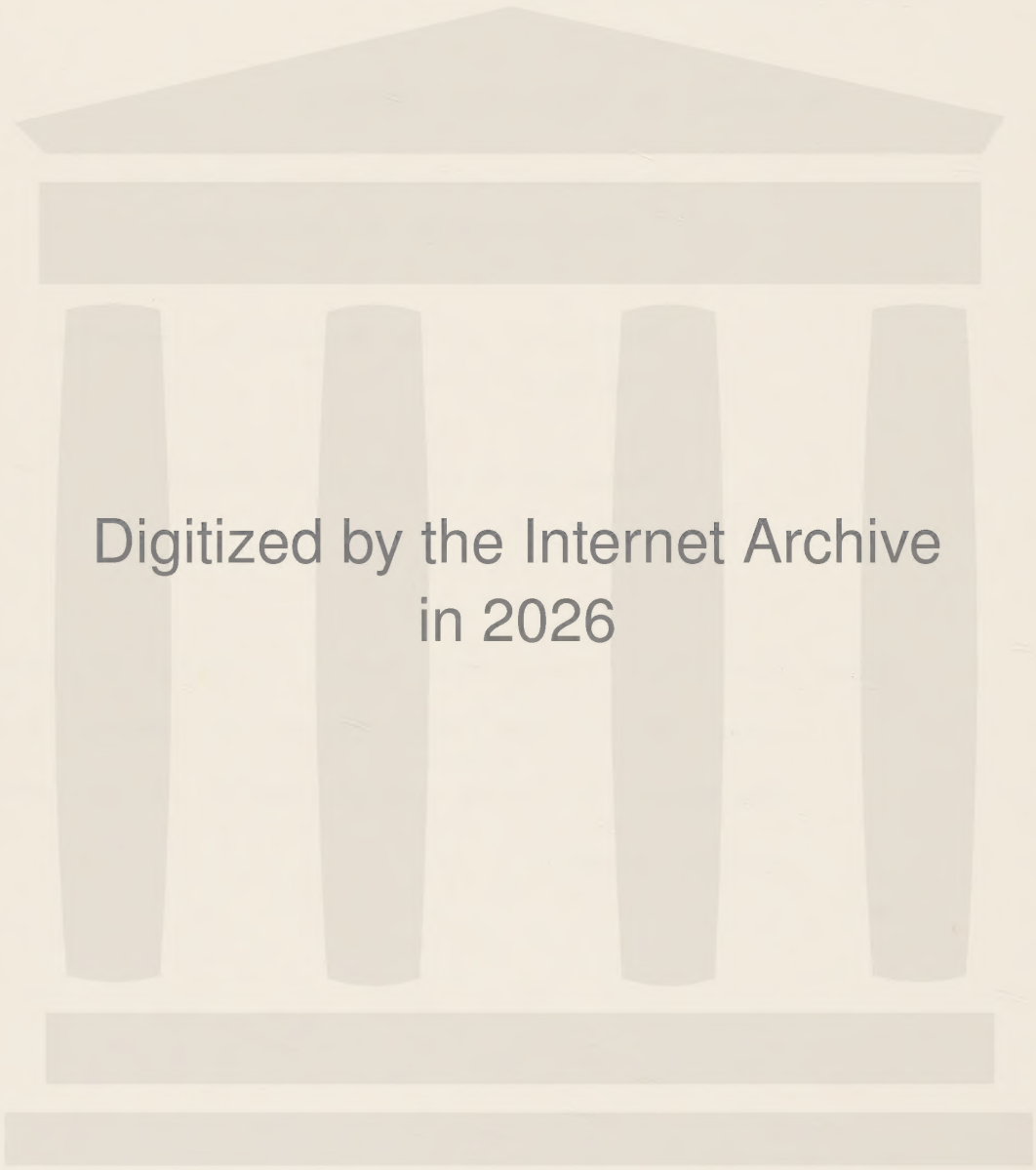
Monsieur le Professeur THIEFFRY

Professeur de la chaire de clinique
de pédiatrie et de puériculture.

Professeur à la Faculté de Médecine
de PARIS

Chevalier de la légion d'honneur.

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse. Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0040

A Monsieur le Professeur Agrégé B O U C H A R D

Chef de Service à la

Consultation de Médecine

de l'Hôpital Bretonneau.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail. Au cours du semestre passé dans son service, il nous a séduit par la vivacité de son esprit, son étonnante disponibilité et l'esprit de recherche passionné qu'il apporte dans tout ce qu'il entreprend. Qu'il trouve ici toute notre reconnaissance.

A Madame le Docteur S E B A O U N

qui m'a guidée dans ce travail.

En remerciement pour l'aide précieuse et amicale qu'elle m'a tant de fois apportée.

A mes Maîtres d' Externat

Messieurs les :

- Professeur Agrégé A L B A H A R Y
- Professeur Agrégé B O U C H A R D
- Professeur Agrégé B O N F I L S
- Docteur D E T R I E
- Docteur D U F O U R
- Professeur Agrégé G O U L O N
- Docteur J A M A I N
- Professeur Agrégé T R I C O T

I N T R O D U C T I O N

Deux dates marquent le début de l'étude des chromosomes humains : en 1956 TJIO et LEVAN établissement que l'homme possède 46 chromosomes dont 22 paires d'autosomes et 2 chromosomes sexuels :

XX chez la femme
XY chez l'homme.

Puis en 1959, la première anomalie chromosomique responsable d'une maladie humaine, le mongolisme, est découverte à Paris (par LEJEUNE - GAUTHIER et TURPIN).

Depuis cette date les descriptions de maladies liées à une anomalie chromosomique se sont succédées à une cadence régulière, aboutissant actuellement à une dizaine de maladies bien individualisées, en dehors des aberrations touchant les chromosomes sexuels.

Avant de nous occuper d'une anomalie structurale chromosomique bien définie, le chromosome en anneau, disons quelques mots des techniques qui permettent d'étudier les différentes aberrations chromosomiques.

On étudie aujourd'hui les chromosomes humains à partir de trois types de cellules :- les cellules conjonctives ou fibroblastes
- les cellules de la moelle osseuse
- et les globules blancs du sang circulant.

On bloque la division cellulaire en métaphase par l'adjonction de colchicine. On plonge alors la culture dans un milieu hypotonique pour faire gonfler les cellules et permettre aux chromosomes de se disperser. Après coloration et fixation, les chromosomes sont examinés au microscope, photographiés et découpés.

Les 22 paires d'autosomes du caryotype humain ont été classées par taille décroissante et ont reçu chacune un numéro, les chromosomes sexuels conservant le symbole X et Y.

Cette classification basée sur la taille et la position du centromère permet d'isoler 7 groupes de chromosomes.

A - 1 . 2 . 3
B - 4 . 5
C - 6 à 12 et X
D - 13 . 14 . 15
E - 16 . 17 . 18
F - 19 . 20
G - 21 . 22 et Y

Le chromosome en anneau résulte de la délétion des deux extrémités du chromosome suivie par la soudure des deux tranches de section du reste du chromosome.

Cette double délétion aboutit donc à la perte de matériel génétique expliquant ainsi les anomalies observées en pathologie humaine.

En 1922, LV MORGAN décrit un chromosome en anneau chez la drosophile. Dans l'espèce humaine les chromosomes en anneau furent décrits par action des radiations ionisantes in vitro puis in vivo, par action de substances antimitotiques, puis dans des cellules néoplasiques (cancer ou hémopathies); s'opposant au groupe précédent d'anneaux acquis, le deuxième groupe comporte l'observation de chromosomes en anneaux chez des individus porteurs de malformations congénitales. Les observations nombreuses concernent tous les groupes sauf le groupe F (19 . 20).

Après un bref rappel de la meïose, nous parlerons plus longuement du comportement particulier du chromosome en anneau au cours de la division cellulaire.

Puis nous rapporterons l'observation d'un nourrisson présentant un retard psychomoteur, une dysmorphie cranio-faciale, sans aucune anomalie viscérale. Le caryotype pratiqué a montré l'existence d'un chromosome du groupe F en anneau.

D E F I N I T I O N S

Rappelons la définition de quelques mots employés dans les pages suivantes :

- AUTOSOME : L'un quelconque des chromosomes qui ne sont pas des chromosomes sexuels.

- BIVALENTS : Paire de chromosomes homologues.

- CENTROMERE : Granule qui maintient ensemble par leur partie médiane les deux chromatides constituant le chromosome, se distingue mieux en prophase.

- CENTROSOME : Nodule existant parfois dans le cytoplasme de la cellule à côté du noyau. Joue un rôle dans la division de la cellule.

- CHIASMAS : Entrecroisement entre deux chromatides appartenant à deux chromosomes homologues.

- CHROMATIDE : La moitié d'un chromosome scindé suivant son axe longitudinal.

- CHROMOSOMES HOMOLOGUES : Chromosomes allant par paires, un d'origine paternelle et un d'origine maternelle de taille identique, portant un même nombre et un même type de gènes.

- CLONE : Lignée cellulaire - descendance pure issue d'une seule cellule mère.

- DELETION : Perte d'une partie de la substance d'un chromosome au cours de la division cellulaire.

- GONOSOME : Chromosomes sexuels.

- REPLICATION : Le matériel génétique est une structure à deux fibres - cette structure se reproduit d'une façon semi-conservatrice c'est-à-dire par la séparation des deux fibres l'une de l'autre, chaque fibre individuelle maintient son intégrité physique. L' ADN obtenu montre que sa structure est strictement complémentaire de celle de l'ADN préformé.

- TRANSLOCATION : Remaniement de structure relativement fréquent, provoqué par le transfert d'un segment chromosomique particulier sur un autre chromosome. Les translocations peuvent être équilibrées, c'est-à-dire n'entraîner aucune perte de matériel génétique.

C H A P I T R E I

LA MEÏOSE

La mitose désigne un mode de division d'une cellule vivante aboutissant à la formation de deux cellules filles renfermant le même nombre et les mêmes types de chromosomes. Mais dans la reproduction sexuée intervient une division cellulaire spéciale la meïose qui réduit de moitié le nombre des chromosomes des gamètes (division réductionnelle).

La meïose consiste en deux divisions successives analogues à des mitoses. Cependant ces deux divisions des noyaux ne sont accompagnées que d'une seule division des chromosomes.

On distingue plusieurs phases à la meïose selon la forme et la disposition des chromosomes dans le noyau. Cette division est arbitraire car depuis son initiation à la prophase jusqu'au stade final ou télophase, la mitose est un processus continu.

Les phases correspondant à la première division seront désignées par la lettre A et celles de la deuxième par la lettre B.

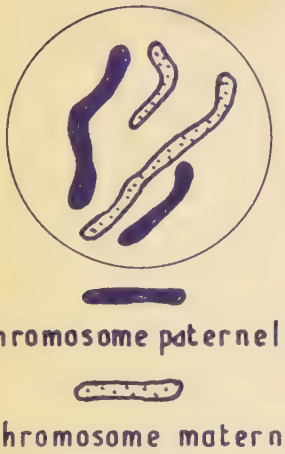
Les quatre phases se succèdent sans interruption.

Première division ou mitose réductionnelle :

Débute dans des cellules des organes sexuels appelées spermatocytes primaires (chez les mâles) et ovocytes primaires (chez les femelles).

Prophase A : est elle-même divisée en 5 parties.

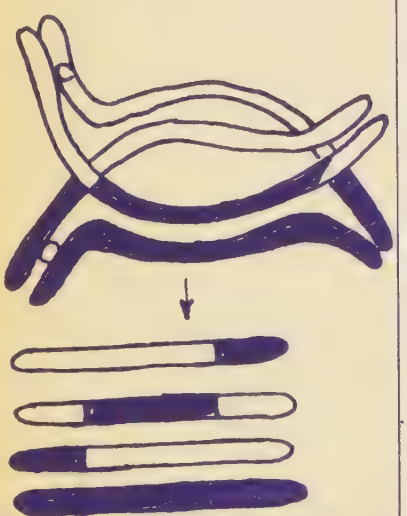
1) Leptotène (Leptos = mince). Les chromosomes se présentent sous l'aspect de minces filaments étirés, bien séparés, bien individualisés, dont souvent la structure est double. Le nombre est diploïde ou 2 n chromosomes (n = nombre de paires de chromosomes, caractéristiques de chaque espèce).



2) Zygotène (Zygos = couple). Les chromosomes, l'un d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle, s'apparient pour former des paires de chromosomes ou bivalents. Les chromosomes qui s'apparient sont identiques en ce qui concerne la taille, la position des centromères et les particularités morphologiques.

3) Pachytène (Pakhus = épais) correspond au raccourcissement et à l'épaississement des filaments chromosomiques de chaque couple ainsi constitué. Chaque chromosome apparaît nettement dédoublé en deux chromatides sauf en un point appelé centromère. Il y a 2 n groupes de chromosomes.

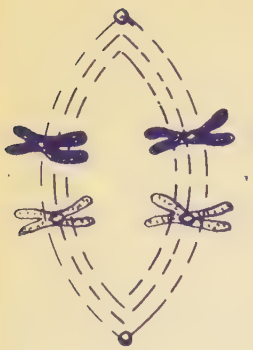
4) Diplotène (Diploos = double). On voit maintenant plus facilement que chaque groupe est formé de quatre chromatides d'où le nom de tétrades. En certains points les chromatides restent unis et semblent même s'entrecroiser. Ces croisements ou chiasmas correspondent à des échanges ou crossing-over entre chromatides appartenant à deux chromosomes homologues. Ils entraînent des recombinaisons de gènes.



4 chromosomes résultant de 2 crossing-over

5) Diacinèse (dia = à travers) c'est l'exagération du phénomène précédent.

Métaphase A : La membrane nucléaire disparaît. Le centrosome cellulaire se résoud en deux centrioles qui gagnent les deux pôles opposés du noyau étirant entre eux les filaments protoplasmiques constituant le fuseau achromatique.



Les paires de chromosomes se placent dans un plan équatorial du fuseau achromatique les bivalents possèdent un centromère qui ne se divise pas, cela constitue une différence avec la mitose.

Anaphase A : Les chromosomes entiers montent vers les pôles du fuseau. Les bivalents homologues sont ainsi séparés.

Télophase A : La membrane cellulaire se reconstitue. Chaque cellule possède donc n chromosome.

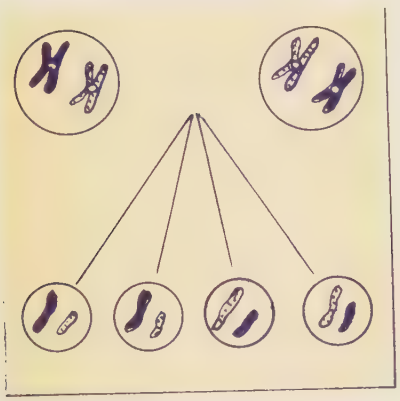
Puis les chromosomes subissent directement leur deuxième division ou :

Mitose équationnelle :

Prophase B : après une période assez courte, n chromosomes dédoublés réapparaissent.

Métaphase B : les chromosomes se disposent dans la plaque équatoriale.

Anaphase B : les centromères se divisent et chaque demi-centromère monte aux deux pôles du fuseau en entraînant les chromatides soeurs qui se séparent.



Télophase B : la membrane cellulaire réapparaît.
La mitose est terminée.

Le résultat global de la meïose est la production de quatre cellules sexuelles possédant deux fois moins de chromosomes que la cellule de départ.

C H A P I T R E II

CHROMOSOME en ANNEAU

en GENETIQUE EXPERIMENTALE et en PATHOLOGIE HUMAINE

En génétique expérimentale, le chromosome en anneau est connu de longue date. Découvert chez la drosophile en 1932, par LV MORGAN et chez le maïs zea en 1938 par MC CLINTOCK, les chromosomes en anneau sont également connus dans l'espèce humaine, où ils sont décrits après action des radiations ionisantes, des substances antimitotiques, dans des cellules cancéreuses et chez des sujets polymalformés.

Aberrations induites par les radiations et les antimitotiques.

-Radiations ionisantes

a) Les effets des radiations ionisantes sur les chromosomes sont l'objet d'une littérature abondante . Des aberrations chromosomiques ont été trouvées non seulement dans des leucocytes des victimes des bombardements atomiques (BLOOM et coll. , DOIDART coll.) , des sujets irradiés accidentellement dans des centres nucléaires (BENDER & GOOCH, CARATZALI et coll. 1967, LEJEUNE et coll. 1967) mais également après des doses moins importantes de rayonnements reçus au cours d'expositions professionnelles prolongées chez des radiologues (MOURIQUAND et coll. 1965) ou chez le personnel des laboratoires maniant des substances radioactives (VISFELD 1967).

En 1960 (TOUGH et coll.) en 1962 (BUCKTON et coll.) signalent l'apparition de chromosomes en anneau chez des sujets atteints de spondylarthrite ankylosante pour laquelle ils ont été soumis à une radiothérapie.

b) Des expériences in vitro ont aussi mis en évidence des anomalies après irradiation de leucocytes (GROUCHY et coll. 1963) (SCHMICKEL 1967) (MOURIQUAND 1966).

c) Selon MOURIQUAND et coll., l'apparition des ces anomalies est en rapport avec la dose; constriction et cassures chromatidiennes, cassures chromosomiques, puis dicentriques, fragments et anneaux apparaissent dans cet ordre. Une dose de 100 r est nécessaire à l'apparition de ces anneaux.

-Substances antimitotiques

Des lymphocytes sanguins et des cellules médullaires ont été cultivés in vitro en présence de rubidomycine à une dose comparable à celle utilisée en thérapeutique : (2 mg/kg) cette dose entraîne la mort de la cellule. Les doses de 0,2 , 0,4 et 0,6 mg produisent de très importants remaniements chromosomiques dus à des cassures chromatidiennes. Mais ces remaniements sont très différents de ceux observés après irradiation, on observe un très faible pourcentage des chromosomes en anneaux ou dicentriques.

Aberrations des cellules malignes.

En 1956, LEVAN décrit des chromosomes en anneaux dans les cellules du cancer de l'estomac et du cancer du poumon. En 1964 (F. DI. GRADO et coll.) signalent également des chromosomes en anneaux chez des malades atteints de leucose.

Aberrations des lignes cellulaires sans notion d'induction préalable.

Mais les premières observations en pathologie humaine d'anneaux chez des sujets sans antécédents pathologiques notables, facteurs d'aberrations, porteurs de malformations congénitales furent décrits par LINDSTEIN et TILLINGER en 1962 chez une patiente atteinte de dysgénésie gonadique. Ce chromosome X en anneau présentait une certaine instabilité et n'était présent que dans un tiers des cellules sanguines examinées et non dans la peau.

Puis WENG et coll. en 1962 décrivent deux observations de deux enfants débiles mentaux porteurs de malformations congénitales (épicanthus, hypertelorisme, atrésie de l'oreille moyenne) possédant l'un un chromosome du groupe 13.15 en anneau et l'autre 16.18 en anneau.

Depuis lors de nombreux chromosos en anneaux furent décrits dans tous les groupes sauf dans le groupe F.

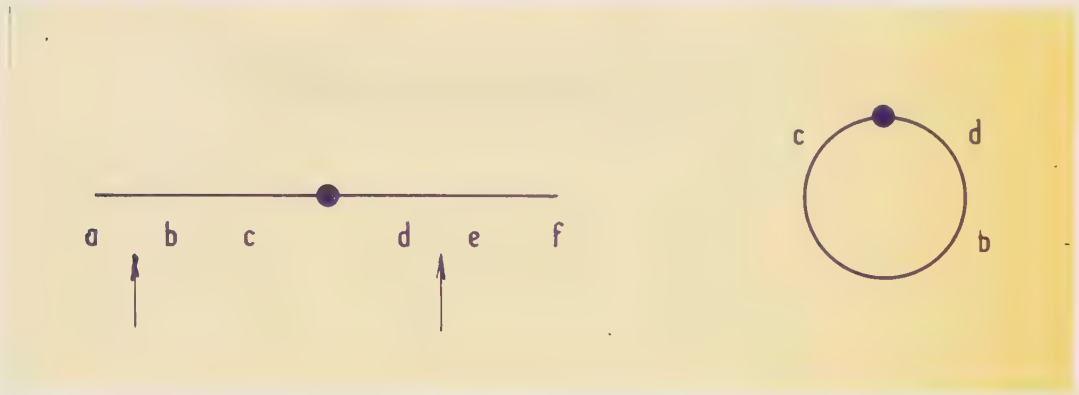
C H A P I T R E III

CHROMOSOME en ANNEAU et MITOSE

Depuis la découverte des chromosomes en anneau, la cytogénétique tente de fournir des explications sur le mécanisme de leur formation, leur comportement au cours de la mitose et sur leur devenir dans les générations ultérieures.

ORIGINE :

Ainsi on admet qu'un chromosome en anneau résulte d'une double cassure sur les deux extrémités du chromosome (dont le centromère n' est pas distal), avec recollement des deux extrémités reliées au centromère.



Les fragments dépourvus de centromères dégénèrent dans le cytoplasme et disparaissent. Cela constitue donc une double délétion dont l'importance est variable en fonction de la longueur des fragments (a, ef) mais jamais nulle.

Le chromosome en anneau va se diviser comme tout autre chromosome, mais l'expérience montre qu'il est plus facilement sujet à des accidents mitotiques que les chromosomes normaux.

REPLICATION -

La réplication d'un chromosome en anneau donne souvent :

A) naissance à deux chromosomes monocentriques

-Lors de l'anaphase, la migration des deux centromères chacun à un des pôles de la cellule aboutit à la formation d'un pont avec mise en tension des deux chromatides et rupture possible de celles-ci. C F : dessin n° 1

-Si les points de cassure sont diamétralement opposés, les deux anneaux fils semblent identiques entre eux, et identiques à l'anneau initial (différences non observables à l'échelle microscopique)

-Mais si les points de cassure ne sont pas diamétralement opposés la mitose aboutit alors à la formation d'anneaux de taille différente soit plus petit ou plus grand que l'anneau initial, soit de taille double, L'un des anneaux porte une déficience pour un fragment et l'autre anneau possède ce même fragment en double exemplaire. Dessin n° 2.

Très exceptionnellement, il peut arriver que l'anneau ne se reforme pas et qu'il donne un chromosome droit, en particulier chez les plantes.

Il en résulte ainsi des populations de cellules possédant un matériel chromosomique différent constituant une mosaïque variable. Il n'y a pas d'établissement de clône définitif et le déséquilibre va progressant.

B) -Comme l'a montré Mc. CLINTOCK sur le maïs, les anneaux se transforment souvent en dicentriques après échange entre chromatides soeurs. Dessin n° 3.

Tous les anneaux dicentriques observés jusqu'à ce jour (LEJEUNE et coll.) ont des centromères diamétralement opposés.

La réplication d'un tel chromosome dicentrique peut-être assimilée au clivage d'une bande de Moebius (LEJEUNE, compte-rendu Académie des Sciences).

Au cours de la meïose tous les accidents précédents peuvent se voir, mais plus complexes du fait de l'augmentation du nombre des chiasmas. Ainsi on observe souvent :

- des anneaux enclavés (Dessin n° 5)
- des anneaux unis par une torsade (Dessin n° 4)

A l'anaphase, dans le cas de deux chromosomes enclavés la mise en tension des chromatides peut aboutir soit :

- au dérapage d'un des deux centromères, les deux anneaux migrent ainsi dans la même cellule.
- à la rupture d'un seul anneau avec ségrégation normale après recollement du chromosome cassé.

Dans le cas de deux chromosomes unis par une torsade deux possibilités:

- soit la ségrégation est impossible car il faudrait plusieurs ruptures et l'anneau se pulvérise (accident qui peut se voir à la mitose), on aboutit ainsi à la perte de l'anneau (Dessin n° 4)
- soit la duplication est possible avec deux ruptures sur un même anneau et on aboutit à deux chromosomes de taille différente.

Lorsqu'un fragment chromosomique est inséré dans un autre chromosome, on conçoit qu'un échange de chromatide au niveau de ce fragment aboutisse à une nouvelle répartition du matériel génétique.

L'analyse de ce phénomène permet de considérer que l'échange de chromatides aboutit à des éléments doublement anormaux possédant par exemple un fragment en double exemplaire et manquant d'un autre fragment.

Le terme d'aneusomie de recombinaison a été proposé par LEJEUNE et BERGER en 1965 pour définir ce changement complexe d'un chromosome aboutissant à une duplication associée à une déficience sur un même élément (Dessin n° 2). Ce terme s'adresse à tous les chromosomes anormaux porteurs de translocation équilibrée.

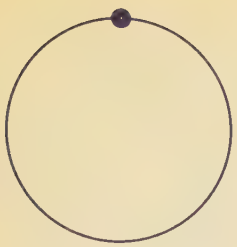
La production de ces aneusomies de recombinaison présente une grande importance théorique du fait qu'elle n'entraîne pas nécessairement de changements morphologiques des éléments remaniés.

On voit immédiatement qu'un tel mécanisme pourrait être incriminé dans la production d'anomalies constitutionnelles actuellement inexpliquées et ne s'accompagnant pas de changement morphologique décelable du caryotype.

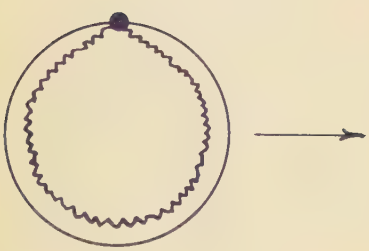
CONCLUSION -

La cytogénétique tente donc d'expliquer le comportement de l'anneau au cours de la meïose, et les variations du matériel génétique qu'il peut entraîner.

Les différents accidents survenant au cours de la mitose rendent compte de l'impossibilité d'analyser le phénotype d'un individu en fonction de l'accident initial.

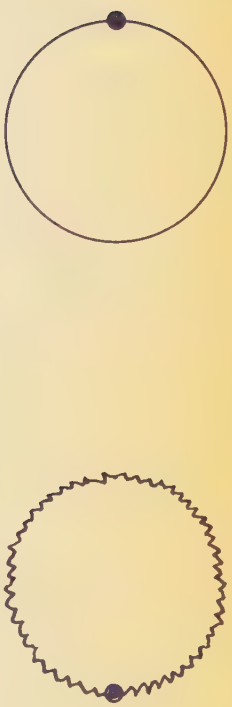


Anneau monocentrique



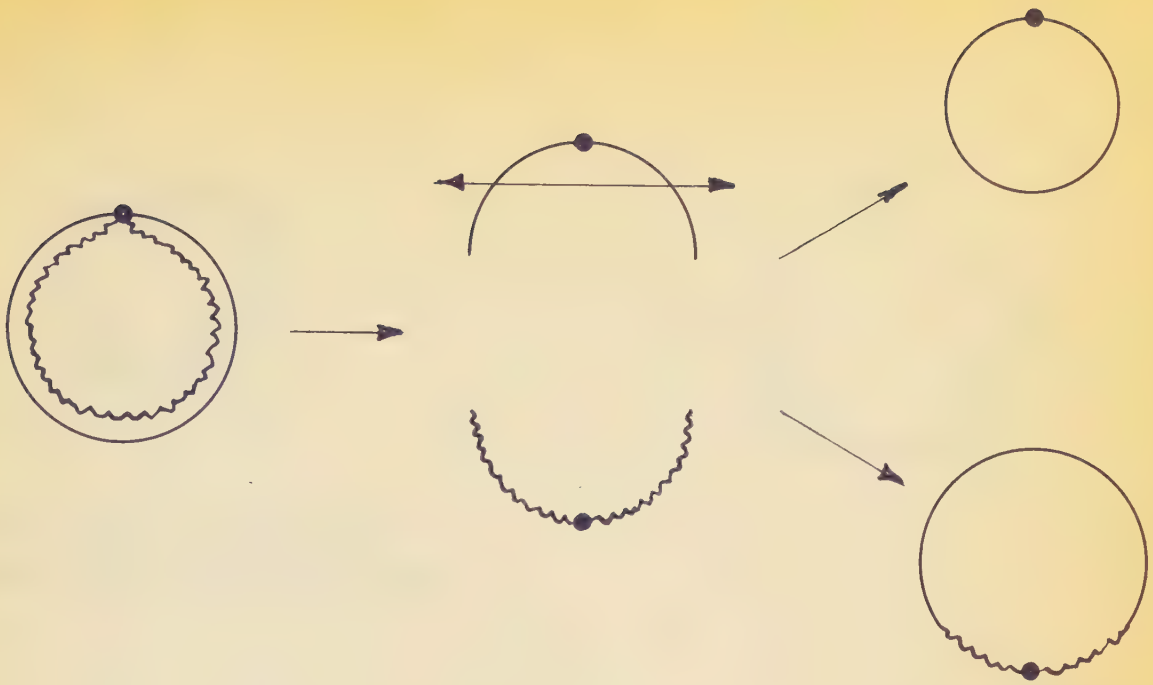
à la mitose les centromères se dédoublent.

montée de chaque 1/2 centromère à chaque pôle de la cellule.

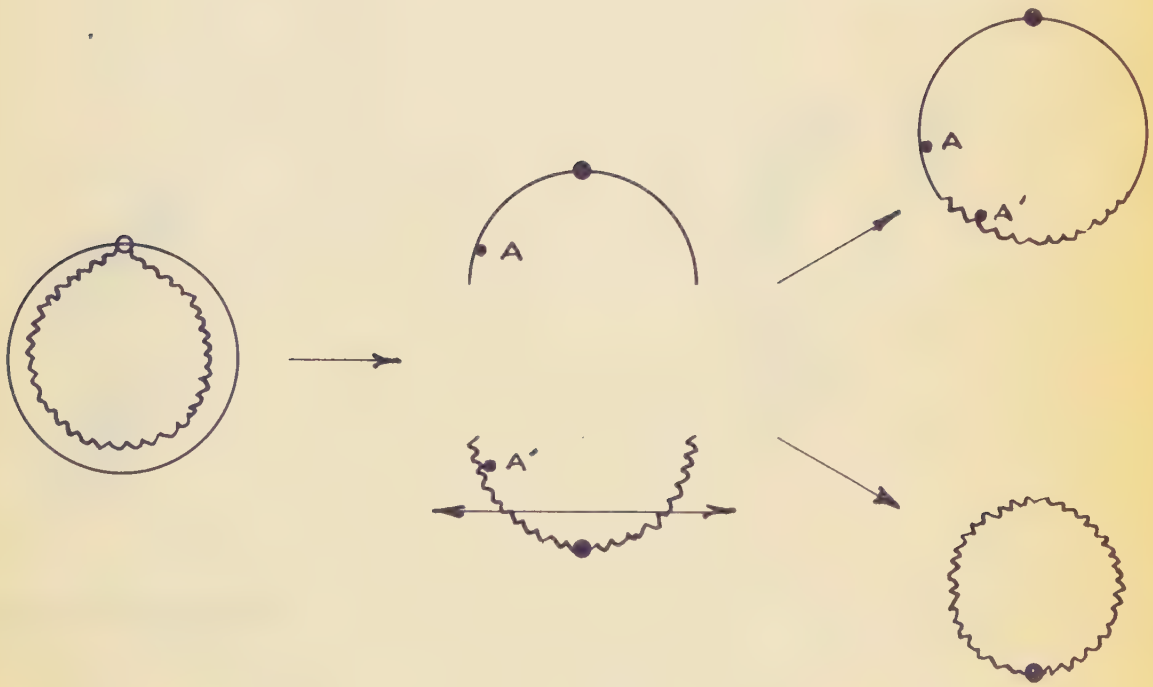


2 anneaux fils identiques

Dessin n° 1

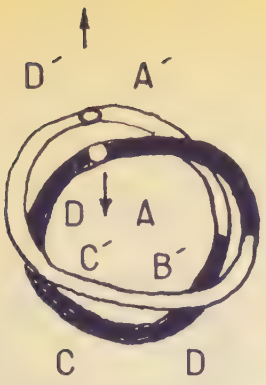


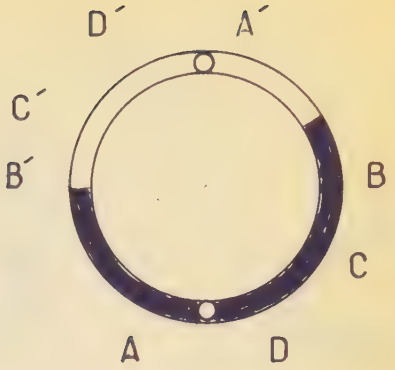
2 anneaux de taille différente



2 anneaux de taille différente

Dessin n° 2

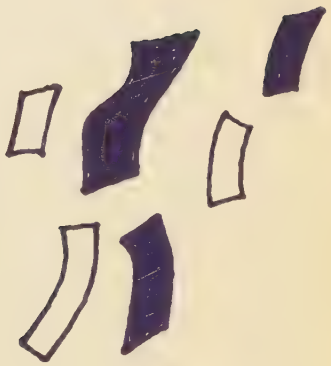




Formation des anneaux dicentriques
après échange entre chromatides soeurs

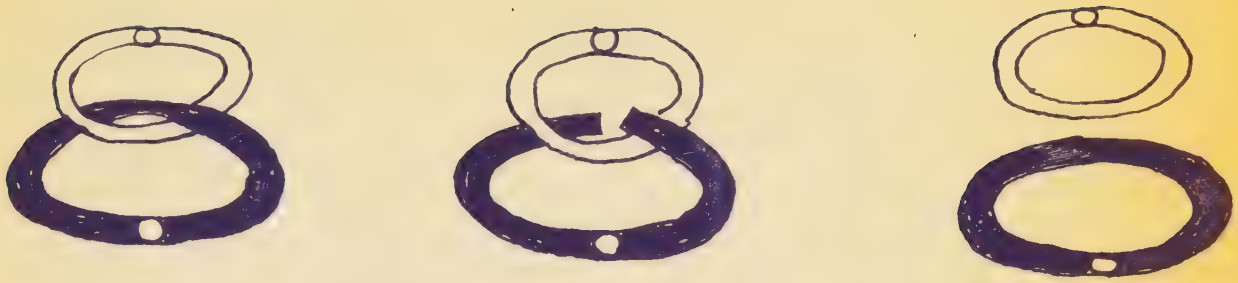
Dessin n° 3

Anneaux unis par une torsade



pulvérisation de l'anneau

Dessin n° 4



Anneaux enclavés

la rupture de l'un d'eux, suivi de recollement peut aboutir à deux anneaux fils identiques.

Dessin n° 5

C H A P I T R E IV

L I T T E R A T U R E

et CHROMOSOMES en ANNEAU

I Les observations de transformation en anneau d'un autosome et du chromosome X concernent les chromosomes suivants :

- Groupe A : 3 observations (26 à 28)
- Groupe B : 2 " (29 - 30)
- Groupe C : 3 " (31 à 33)
- Groupe D : 18 " (34 à 51)
- Groupe G : 3 " (52 à 54)
- Groupe E : 21 " (55 à 75)
- Groupe F : pas d'observations

Chromosome X en anneau : 8 observations (76 à 83)

II Jusqu'à ce jour aucune observation de chromosome du groupe F n'a été décrite. On note seulement dans la littérature deux observations concernant des translocations.

La première concerne une translocation A ⌐ F chez un sujet trisomique 21 (GRIPPENBERG 1964).

Puis en 1966, LEJEUNE et coll. publient l'observation d'une enfant, débile mentale et polymalformée : hypotrobie, hypertélorisme important, épicanthus, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, oreilles implantées bas et décollées avec hélix à rebord anormalement épais et aplati en haut, implantation basse du pouce et clinodactylie du cinquième doigt, les ongles du deuxième et cinquième orteils sont très petits punctiformes.

Chez cet enfant un observe un excès de matériel chromosomique sur un chromosome du groupe 19 . 20

L'un des chromosomes de ce groupe est remplacé par un "pseudo 17". Le reste du caryotype ne montrant pas d'anomalies.

III Le premier cas clinique d'une aberration chromosomique non encore décrite a été observé dans le service du Professeur BOUCHARD.

O B S E R V A T I O N

Antécédents familiaux.

- Le père, 32 ans, martiniquais est bien portant, ne présente pas de dysmorphie. Ses ascendants et collatéraux sont en bonne santé.

- La mère, 28 ans, guadeloupéenne, ne présente aucun antécédent pathologique notable, ni de dysmorphie. Elle n'a pas subi d'exposition aux rayons X, n'a pas reçu de traitement hormonal pendant sa grossesse.

L' accouchement a eu lieu sans incidents au terme de 8 mois 1/2 le 21.7.1969.
L'enfant, de sexe masculin pesait 2720 gr.

-Dans la fratrie : un premier enfant bien portant qui n'est pas du même père que Max. Un deuxième enfant mort-né in utero pendant la grossesse (du même père que Max) troisième enfant : Max.

Max est suivi à la consultation de nourrissons de l'Hôpital Lariboisière jusqu'à l'âge de 5 mois où l'on note :

- une dysmorphie cranienne
- un retard psycho-moteur
- l'apparition d'un strabisme et d'un écoulement lacrymal bilatéral
- depuis l'âge de deux mois, apparition à quatre reprises de tremblements au niveau des membres inférieur et supérieur gauche avec yeux révulsés et perte de connaissance. Le tout durant à peu près 3 minutes.
- une toux à chaque biberon avec légère cyanose.

En raison de ces anomalies, Max est adressé à la consultation du Professeur BOUCHARD, puis admis dans le service du Professeur MANDE, pour bilan.

Examen de l'enfant le 31.1.1970 : (à l'âge de 6 mois et 10 jours).

Description du syndrome dysmorphique -

La tête : - périmètre cranien : 41 cm pour une taille de 65 cm. (limite inférieure de la normale pour la taille ; taille normale pour l'âge).
- saillie de la suture longitudinale
- tempes creuses
- bosse frontale
- fontanelle antérieure largement ouverte
- fontanelle postérieure largement ouverte
- déhiscence du pariètal droit

- l'oreille droite paraît implantée bas et mal ourlée
- au niveau des yeux il existe une microphtalmie, et un strabisme convergent
- le nez est épaté avec narines évasées
- il existe un retrognathisme
- la cavité buccale ne présente pas de division palatine.

La morphologie du tronc, des membres, est normale

Les dermatoglyphes sont normaux.

Le reste de l'examen clinique montre :

Examen neurologique :

grasping = o Moro = o marche = o

- ne sourit pas, suit l'anneau rouge mais pas dans toutes les directions.
- ne se tient pas assis
- tête non ballante
- hypertonie des membres importante
- il n'existe pas de déficit moteur
- les réflexes ostéo-tendineux sont retrouvés aux membres supérieurs
- les rotuliens ne sont pas retrouvés.

L'Examen cutané montre une large tache mongoloïde

L'Examen pulmonaire est normal

L'Examen cardiovasculaire montre des bruits du coeur normaux, l'absence de souffle, les pouls fémoraux sont perçus.

L'Examen de l'abdomen pas d'hépato.splénomégalie

Les testicules sont en place et normaux.

Examens paracliniques -

L'hémogramme est normal

La calcémie : 107 m/l

Test de toxoplasmose : négatif

La recherche de cellules à inclusions cytomégaliques dans l'urine est négative.

Protidémie : 73 gr/l

Iode 127 plasmatique total = 12,4 γ g/100 cm^3
" " lié à la thyroxine= 8,4 γ g/100 cm^3

Radiographies (D^r PROT)

L'urographie intraveineuse est normale.

Du squelette :

- Crâne : les mensurations sont les suivantes : largeur : 125 mm, longueur : 150 mm, hauteur : 145 mm

Les dimensions sont normales pour l'âge et le sexe de l'enfant. Les fontanelles sont largement ouvertes aussi bien au niveau du lambda que du bregma. Les sutures ont un aspect radiologique normal.

- Au niveau des pieds : aspect un peu triangulaire de la deuxième phalange du gros orteil droit avec un asynchronisme dans le développement des points des phalanges et des phalangettes.

-Les autres segments dusquelette sont normaux.

- L'âge osseux est en retard, avec un seul point carpien, ce qui le situe en dessous de 3 mois.

- Transit oesophagien avec étude radiocinématographique.

La déglutition se fait normalement. L'examen a dû être fait à l'aide d'une sonde nasale: l'oesophage a un calibre normal, sans empreinte pathologique sur ses bords et sans image de fistule oeso-trachéale.

Il s'est produit une petite fausse route au cours de la déglutition étant donné la présence de la sonde dans le pharynx, mais aucune image de fistule oeso-trachéale.

L'électroencéphalogramme (Dr KRAMARZ)

Montre des altérations complexes :

- surcharge lente asymétrique dans la veille,
- paroxysmes rares, favorisés par le sommeil, à peine asymétriques.

L'Examen chromosomique a été réalisé après culture de cellules sanguines.

Le caryotype a révélé deux sortes de cellules :

- les unes à 46 chromosomes XY, ont perdu 1 élément du groupe F (19.20) qui est remplacé par 1 anneau.
- les autres à 45 chromosomes XY n'ont que 3 éléments du groupe F et il n'existe pas d'anneau.

L'enfant est décédé le 18 Février 1970, à l'âge de 7 mois au cours de l'encéphalographie gazeuse qui montre des cavités non dilatées.

Vérification anatomique (Dr BOISSINOT)

Histologie (Pr Agr. L. BOCQUET)

R E I N S :

- absence de lésions tubulaires intersticielles et vasculaires quelques glomérules sont atrophiés et certains sont le siège d'une hyalinose trés modérée, sans réaction cellulaire.

R A T E :

- la structure est conservée, les corpuscules de MALPIGHI sont nombreux, il existe quelques zones de suffusions hémorragiques.

F O I E :

- de nombreux hépatocytes ont un cytoplasme clarifié, granuleux et légèrement tuméfié, les travées hépatocytaires diminuent ainsi la lumière des capillaires sinusoïdes, il existe une stéastose discrète. On n'observe pas de fibrose, de cholastase, ni de pigments.

INTESTIN GRELE :

- les fragments prélevés présentent une atrophie de la muqueuse avec une hyperplasie des ilôts, cette hyperplasie est parfois importante, et les tubes glandulaires de la muqueuse sont envahis et dissociés. Ces formations lymphoïdes correspondent aux adénopathies observées lors de l'examen macroscopique.

P A N C R E A S :

- sa lobulation est conservée, la plupart des canaux sont normaux et les acinis ne sont pas altérés. Il n'y a pas de cyto-stéato nécrose de processus tumoral, ni inflammatoire.

TESTICULES :

- les tubes séminifères sont nombreux et serrés les uns contre les autres, leur épithélium est constitué d'une ou deux cellules reposant sur une fine basale conjonctive, le tissu intersticiel est pratiquement inexistant, et constitué uniquement de lamelles de fibrose collagène.

Les canaux épididymaires et le canal déférent ne présentent pas d'altérations histologiques.

T H Y R O Ï D E

- l'épithélium des vésicules est aplati et la lumière remplie souvent de colloïde.

T H Y M U S

- les corpuscules d'ASSAL sont nombreux et le cortex est riche en lymphocytes.

POUMONS

- les alvéoles pulmonaires sont bien déplissées, il n'existe pas d'oedème, ni d'infiltrats inflammatoires.

Conclusion :

A l'exception de l'hyperplasie lymphoïde du grêle formant des ilôts intra-muqueux, aucune lésion histologique n'est observée.

C E R V E A U : (Pr Agr. GILLES LYON)

- Examen anatomique : aucune anomalie macroscopique visible, les deux tiges olfactives sont présentes, larges et assez courtes. Les commissures principales sont en place : corps calleux, trigone, commissure blanche antérieure. Les principaux gyri sont repérés. Les circonvolutions sont normales.
A la coupe, pas d'anomalie.

- Examen microscopique : aucune anomalie cytoarchitectonique du cortex ou des noyaux gris. Myélinisation normale. Abondante glie de myélisation dans la capsule interne.

Conclusion :

Cerveau normal.

C H A P I T R E V

Tableaux récapitulatifs

des

principales aberrations chromosomiques connues

	TRISOMIE 6 - 12	TRISOMIE 13	CHROMOSOME D (13) en anneau
T E T E	- Macrocéphalie - Brièveté et largeur du cou	- Microcéphalie avec aplasie des saillies frontales et pariètales - Oreilles implantées bas et mal ourlées - Bec de lièvre avec souvent gueule de loup fissure palatine	- Microcéphalie extrême - Profil grec - pavillon oreille mal formé
Malformations viscérales		- Microphtalmie - Autopsie = arhinencéphalie avec aplasie des bulbes et des trigones olfactifs	
Anomalies oculaires diverses	+ +		+ +
T R O N C et MEMBRES	- Atteinte de toutes les articulations des membres se traduisant par une raideur ayant fait évoquer l'arthrogrypose - Dysplasie des ailes iliaques et absence de rotule. - Côtes et vertèbres surnuméraires	- Polydactylie des doigts et des orteils	
RETARD STATURO-PONDERAL		+ +	+ +
DEBILITE MENTALE		+ + + +	+ +

Siège des ANOMALIES	18 p-	18 q -	CRI du CHAT 5 p -	TRISOMIE 21
TÊTE		- Microcéphalie - Retraction de l'étage moyen de la face - Hypertelorisme - menton saillant - lèvre supérieure arquée - relief de l'oreille accusé avec anthelix très développé	- cri particulier - microcéphalie - visage arrondi lunaire avec parfois saillie d'une bosse métopique - épicanthus bilatéral - oreilles implantées bas et mal ourlées	- Faciès lunaire, joues rebondies - Fentes palpébrales obliques en haut et en dehos - épicanthus - oreilles petites, molles. La partie supérieure du pavillon retombe en bas et en avant. L'orifice du conduit auditif externe est très petit
Malformations viscérales			- peu fréquentes	- Cardiopathies congénitales
Anomalies oculaires diverses	+ +			- Strabisme, nystagmus cataracte congénitale
TRONC et MEMBRES				- Hypotonie - Hyperlaxité ligamentaire
RETARD STATURO-PONDERAL	+ +	+ +		
DEBILITE MENTALE	+ +			+ + +

	CHROMOSOME 18 en anneau	TRISOMIE E - (18	CHROMOSOME F (19 . 20) en anneau
TÊTE	- Hypertélorisme - Epicanthus - bouche de poisson	- Microcéphalie avec aplatissement latéral - Menton fuyant - La partie haute du pavillon de l'oreille a une forme pointue : oreille de faune	- Périmètre cranien normal - Saillie de la suture longitudinale - Tempes creuses - Bosse frontale - Fontanelles antérieure et postérieure largement ouvertes - Déhiscence du pariétal droit - Oreille droite implantée bas et mal ourlée - Nez épaté - Retrognathisme
Malformations viscérales		- Cardiaques (C I V)	
Anomalies oculaires diverses			- microphtalmie et strabisme convergent
TRONC et MEMBRES	- Hypotonie musculaire et malformations des membres	- Thorax petit bombé - Bassin bombé - Doigts repliés sur la paume de la main - Pied en talus (pied en piolet)	- normaux
RETARD STATURO-PONDERAL	+ +		
DEBILITE MENTALE			- retard psycho-moteur

Il est fort difficile de tirer des conclusions de cet ensemble malformatif tant il est communément observé dans les différents syndromes liés aux aberrations chromosomiques, par excès ou défaut de matériel héréditaire.

Si certains ensembles sont très évocateurs (trisomie 21, 13 et 18 q) certaines malformations appartiennent à des aberrations diverses comme le montre le tableau.

Dans toutes ces observations, le retard staturo-pondéral, le retard psychomoteur, les anomalies cranio-faciales semblent presque constants.

Les associations malformatives cranio-faciales si souvent rencontrées peuvent s'expliquer, non pas, par l'existence d'un gène pathologique transmis selon les lois de l'hérédité mendelienne, mais plutôt par l'existence, ou l'absence de mécanismes inducteurs hypothétiques polygéniques dont l'action s'exerce aux stades précoces de l'embryogénèse.

On peut penser que toute entrave "métabolique" précoce entraîne un état malformatif dont l'aspect dépend essentiellement du stade du développement où elle s'exprime. C'est ainsi que le développement facial commence vers le vingtième jour de la vie intra-utérine et se poursuit jusqu'à la huitième semaine, période à laquelle la face est entièrement constituée.

La réalisation expérimentale de telles malformations a été obtenue par les embryologistes qui utilisèrent différents agents chimiques (toxiques), physiques (radiations) lésant l'embryogénèse de façon différente sur le plan cellulaire. Mais une notion domine la tératogénèse, c'est celle de la période de développement embryologique à laquelle est faite l'expérience.

GIROUD et TUCHEMANN-DUPLESSIS écrivent :

"Bien que la nature de l'agent tératogène impli-
"que une certaine spécificité, c'est néanmoins le facteur temps qui
"est primordial pour la réalisation d'une anomalie déterminée".

C O N C L U S I O N

Une aberration chromosomique exceptionnelle a été observée. Le caryotype a montré l'existence d'un chromosome en anneau appartenant au groupe F.

Ce cas clinique associait chez un nourrisson un retard psycho-moteur et une dysmorphie cranio-faciale.

La vérification anatomique a montré l'intégrité des autres appareils. En particulier l'histologie du cerveau s'est révélée normale.

Il est probable que cette dysmorphie soit en rapport avec l'anomalie chromosomique.

Ces anomalies cranio-faciales semblent peu spécifiques car on les retrouve dans la majorité des maladies liées à une aberration chromosomique = (Trisomie 13, 18, maladie du cri du chat).

On peut penser qu'une "entrave métabolique" au développement de l'embryon s'est produite entre le premier mois et le deuxième mois de la vie intra-utérine, date de formation du massif facial.

Divers examens biologiques, test de lyse des toxoplasmes, recherche de cellules à inclusions cytomégaliques dans les urines, n'ont pas permis de trouver une autre étiologie.

Malheureusement, le décès brutal de l'enfant n'a pas permis de poursuivre l'observation clinique et biologique.

En effet, l'étude des aberrations chromosomiques chez des malades porteurs de maladies congénitales peut permettre un jour d'établir une carte génique chromosomique comme cela a été fait pour la drosophile.

--------oOo--------

VU le Président de Thèse

Professeur THIEFFRY

VU le Doyen de la Faculté
Paris-Ouest

Professeur A . GROSSIORD

vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET.

BIBLIOGRAPHIE

MOURIQUAND (C), PATET (J), GILLY (C) et WOLFF (C).

1 Chromosomes et radiations : Etude in vitro de l'action des rayons X sur les lymphocytes humains.

Rapport C.E.A., 1966, R. 3007

MOURIQUAND (C), PATET (J), DARNAULT (J), GILLY (C), JALBERT (P) et WOLFF (C).

2 Chromosomes et radiations : Etude de 12 sujets professionnellement exposés et porteurs de radiodermites.

Bulletin d'information scientifique et technique du C.E.A., 1965, 94, 3.

BUCKTON (K.E.), JACOBS (P.A.), COURT BROWN (W.M.), DOLL (R.)

3 A study of the chromosome damage persisting after X Ray thérapy for ankylosing spondylitis.

Lancet, 1962, 2, 676.

CARATZALI (A.), STEFANESCU (D.T.), POPESCU (H.I.), Bucarest.

4 Presse Médicale 1967, n° 32. 1637

STEWART (J.S.S.), SANDERSON (A.R.)

5 Chromosomal aberration after diagnostic X irradiation.

Lancet, 1961, 1, 978.

CONEN (P.E.), BELL (A.G.), ASPIN (N.)

6 Chromosomal aberration un an infant following the use of diagnostic X Rays.

Pédiatrics, 1963, 31, 72 - 79.

GILGENKRANTZ (S.), PETERS (A.), STREIFF (F.)

7 Etude d'un chromosome humain en anneau

CR. Société Biologie. PARIS 1967, 161, 874 - 880.

GROUCHY (J.), AUSSANAIRE (M.), BRISSAUD (H.E.)

8 Aneusomie de recombinaison : three further examples.

Amer.J. hum. Genet. 18 : 467 - 84.

LEJEUNE (J.)

9 De la duplication des structures circulaires

Annales génétiques 1968. 11, 71 - 77.

LEJEUNE (J.)

10 Modèle théorique de la répartition des duplications et des déficiennes dans les chromosomes en anneau

CR. Acad. Sciences. PARIS 1967 (D) 264. 2588. 2590.

TURPIN et LEJEUNE
11 Les chromosomes humains.
Editions Gauthier VILLARS. PARIS 1965.

E.M. ROBERT
12 Eléments de Génétique médicale
SIMEPS Editions.

Cl. PETIT et G. PREVOST
13 Génétique et Evolution
Collection méthodes HERMANN PARIS.

Congrès de l'association de pédiatrie de langue française. NANCY 14-15 et
14 16/9/1965.
Les maladies humaines par aberrations chromosomiques (Tome 3) sous la direction de N. NEIMANN et M. PIERSON.

BUFFIE (J.)
15 Eléments de génétique humaine
PARIS MASSON 1969.

CARATZALI (A.), STEFANESCU (D.T.), POPESCU H.I.)
16 Anomalies chromosomiques après irradiation par de petites doses de rayons gamma
Presse Médicale, 1967, 32, 1637.

M.J.D. WHITE
17 Les chromosomes
Monographies DUNOD PARIS 1964.

LEJEUNE (J.), BERGER (R.) LEVY (Cl.)
18 Analyse caryotypique de quatre cas d'irradiation accidentelle.
ANN. GENET 1967 10 118 - 123.

J. DE GROUCHY et CRISTINA de NAVA
19 Effets cytogénétiques de la rubidomycine (ou daumycine)
Annal. GENET 1968 vol. 11 - 40 - 44.

BENDER (M.A.), GOOCH (P.C.) 1966.
20 Somatic chromosome aberrations induced by human whole-body irradiation: the "Recuplex" cuticality accident.
Radiat. Res. 29, 568.

BLOOM (A.D.), TJIO (J.H.) 1964.

21 In vivo effects of diagnostic X irradiation on human chromosomes.
New. Eng. J. Méd. 270 - 1341.

DOIDA (J.), SUGAHARA (T.) 1965.

22 Persistance d'aberrations chromosomiques dans les leucocytes des survivants de la bombe atomique
Bull. Ass. Franç. Cancer 52 - 363 .

L'HERITIER (P.H)

23 Traité de génétique. Le mécanisme de l'hérédité génétique formelle (Tome 1)
"Euclide" P.U.F. 1954

SCHMICKEL (R.) 1967.

24 Chromosome aberrations in leucocytes exposed in vitro to diagnostic levels of X Rays.
Amer. J. hum. GENET 19, 1.

VISFELDT (J.) 1966.

25 Radiation induced chromosome, aberrations in human cells.
Thèse Copenhague.

DIGRADO (F.), MENDES (F.T.), SCHROEDER (E.)

26 Ring chromosome in a case of di GUGLIELMO syndrome
LANCET, 1964, 2, 1243.

GORDON (R.R.), COOKE (P.)

27 Ring 1 chromosome and microcephalic divarfism
LANCET, 1964, 2, 1962.

MUKERJEE (D.), BURDETTE (W.J.)

28 Multiple congenital anomalies associated with a ring 3 chromosome and translocated 3/X chromosome.
Nature, 1966, 212, 153.

ROHDE (R.A.), TOMPKINS (R.)

29 Cri du chat du to a ring B chromosome
LANCET, 1965, 1075.

STEELE (M.W.), BREG (W.R.), EIDELMAN (A.I.), LION (D.T.), TERZAKIS (T.A.)

30 A.B. groupe ring chromosome with mosaïcisme in a new born with cri du chat syndrome
Cytogenetics, 1966, 5, 419.

ATKINS (L.), SHYAM (S.P.), HAZARD (G.W.), OUELETT (E.M.)

31 Two cases with a C groupe ring autosome

Annals Humans genetics, 1966, 30, 1.

FISCHER (G.W.)

32 Ring chromosome mosaïcism in a severeley subnormal child with multiple congenital malformations.

J. Ment. Defic. Res. , 1965, 9, 39.

SMITH WHITE (S.), PEACOCK (W.J.), TURNER (B.), DEN DULK (G.M.)

33 A ring chromosome in man

Nature, 1963, 197, 102.

ADAMS (M.S.)

34 Palm prints and a ring D chromosome

LANCET, 1965, 2, 494 - 495.

BAIN (A.D.), GAULD (I.K)

35 Multiple congenital abnormalities associated with ring chromosome

LANCET, 1963, 2, 304 - 305.

BLOOM (G.E.), GERALD (P.S.)

36 Rin g D chromosome : A second case associated with anomalous haptoglobin inheritance

Science, 1967, 156, 1746.

GERAD (P.S.), WERNER (S.), SINGER (J.D.), CORCORAN (P.A.), UMANSKY (I.)

37 A ring D chromosome and anomalous inheritance of haptoglobin type

Journal pf pediatrics, 1967, 70, 172.

JACOBSEN (P.)

38 A ring chromosome in the 13 - 15 groupe associated with microciphalic dwartism mental retardation and emitional immaturity

Hereditas. Suède. 1966, 55, 23, 188.

NEIMANN (N.), DUCAS (J.), GILGENKRANTZ (S.), PETERS (A.)

39 Un cas de chromosome en anneau du groupe 13 . 15.

Archives françaises de Pédiatrie, 1967, 24, 584.

REISMAN (L.E.), DARNEEL (A.), MURPHY (J.W.)

40 Abnormalities with ring chromosome

LANCET, 1965, 2, 445.

TEPLITZ (R.L.), MILLER (D.), HANSSON (K.M.), RUNDALL (T.S.)
41 A human ring D chromosome associated with multiple congenital abnormalities
Journal of Pediatrics, 1967, 70, 6, 936.

WANG (H.G.), MELNYCK (J.) M.C DANALD (L.T.), UCHIDA (I.A.), CARR (D.H.) GOLDBERG (B.)
42 Ring chromosome in human beings
Nature, 1962, 195, 733.

INTYRE (M.C.), HEMPEL (M.N.), STAPPLES (J.M.), STENCHEVER (W.I.), MA :
43 A ring chromosome in a human male with congenital anomalies
Anat. Rec. 1964, 148 - 336.

TURNER (B.)
44 Cytogenetics studies in mental retardation
Pro. Aust. Ass. Neurol, 1963, 1, 41 - 42.

SPARKES (R.A.S), CARREL (R.E.), WRIGHT (S.W.)
45 Absent thumbs with a ring Dr chromosome a new deletion syndrome
Amer. J. hum. GENET 1967, 19, 644 - 659

MASTERSON (J.A.), RASHAD (M.N.), CAHALANE (S.F.), et KAVANAGLI (T.M.)
46 A Malformation syndrome with ring D chromosome
J. IRISH. Med. Ass. 1968, 61, 377 - 399.

LEJEUNE (J.), LAFOURCADE (J.), BERGER (R.), CRUVEILLER (J.), RETHORE (M.O.) DUTRILLAUX (B.), ABONYI (D.), JEROME (H.)
47 Phenotype Dr. Etude de 3 cas de chromosome D en anneau
Annales génétiques 1968 - 11, 79 - 87.

AYRAUD (N.), et SZEPETOWSKI (G.)
48 Un cas de chromosome D en anneau
Annales génétiques 1969, 259 - 264.

AYRAUD (N.), SZEPETOWSKI (G.), GARES (R.) et VAILLAUD (J.C.)
49 Sarcome embryonnaire et chromosome D en anneau
Annales génétiques 1970, 199 - 200.

MORIC, PETROVIC (S.), GARZICIC (B.), DESPOTOVIC (M.), et KALICANIN (P.)
50 Une observation de chromosome D en anneau
Annales génétiques 1970, 265 - 267.

RETHORE (M.O.), PRAUD (E.), LELOC'H (J.), JOLY (C.), SARAUX (H.) AUSSANNAIRE (M.) et LEJEUNE (J.)

51 Diagnostic clinique du phénotype correspondant à un chromosome D en anneau

Presse médicale 1970, 78 n° 21, 955 - 958.

BENSON (P.F.)

52 Chromosome anomalies in primary lymphoedemia

LANCET, 1967, 461 - 462.

HECHT (F.), WELEBER (R.G.), GIBLETT (E.R.)

53 Chrmosomes anomalies

LANCET, 1967, Avril 15.

LEJEUNE (J.), BERGER (R.), RETHORE (M.O.), ARCHAMBAULT (C.), JEROME (H.), THIEFFRY (S.), AICARDI (J.), BROYER (M.), LAFOURCADE (J.), CUVEILLER (J.), TURPIN (R.)

54 Monosomie partielle pour un petit acrocentrique

Comptes-rendus de l'Académie des Sciences PARIS 1964, 259/22, 4187.

WANG (H.G.), MELNYCK (J.), Mc. DONALD (L.T.), UCHIDA (I.A.) CARR (D.H.) GOLDBERG (B.)

55 Ring chromosome in human beings

Nature 1962, 195- 733.

GENEST (P.), LECLERC (R.), AUGER (C.)

56 Ring chromosome and partial translocation in the same cell.

LANCET, 1963, 1, 1426.

LUCAS (M.), KEMP (N.H.), ELLIS (J.R.), MARSHALL (R.)

57 A small autosomal ring chromosome in a female infant with congenital malformation

Annals of Human genetics 1963, 27, 189.

GROPP (A.), JUSSEN (A.), OFFERINGER (K.)

58 Multiple congenital anomalies associated with a partially ring shaped chromosome probably derived from chromosome n° 18 in man

Nature 1964, 202 - 829.

GROUCHY (J.), DE LEVEQUE (B.), DEBAUCHEZ (C.), SAIMON (Ch.), LAMY (M.) MARIE (J.)

59 Chromosome 17 . 18 en anneau et malformations congénitales chez une fille

Annales génétiques 1964, 7, 18 - 22 et 17 - 23.

BERNARD (R.), STAHL (A.), GIRAUD (F.), HARTUNG (M.), BRUSQUET (Y.)

60 Encéphalopathie avec dysmorphies complète et chromosome 17 . 18 en anneau

Annales Pédiatrie 1966, 36 - 37.

LEJEUNE (J.), RETHORE (M.O.), BERGER (R.), BAHEUX (G.), et CHABRUN (J.)
61 Sur un cas de chromosome 18 en anneau
Amales Génétiques 1966, 9, 4, 173.

AULA (P.), GRIPENBERG (U.), HJELT (L.), KIVALO (E.), LEISTI (J.), PAOLO (J.) VON SCHOULZ (B.), SUOMALAINEN (E.)
62 Two cases with a ring chromosome in group E.
Acta.neurol.Sand. 1967, 43 suppl. 31, 51 - 52.

HAENTHENS (P.)
63 Chromosome 18 en anneau
Archives Françaises de Pédiatrie 1967, 9, 964

JEUNE (M.), LAMIT (J.), MICHEL (M.), FOURNIER (P.), LAURENT (C.), NIVELON (A.)
64 Un cas de chromosome 18 en anneau
Pédiatrie 1967.

PALMER (C.G.), FARRED (N.), MERITT (A.D.)
65 Ring chromosome 18 in a patient with multiples abnormalities
Journal of Médical genetics 1967, 4, 2, 117.

PETIT (P.), PONCELET (R.)
66 Un nouveau cas de chromosome 18 en anneau
Annales Génétiques 1967, 10, 3, 134.

RICHARDS (B.W.), HOBBS (J.R.)
67 Iga and ring 18 chromosome
LANCET 1968, 1, 1426 - 1427)

GROUCHY (J.), HERRAULT (A.), COHEN SOLAL (J.)
68 Une observation de chromosome 18 en anneau
Annales Génétiques 1968, 11, 33 - 38.

HOOFT (C.), HAENTJENS (P.), ORYE (E.), KLUYSKENS (P.), D'HONT (G.)
69 Chromosome 18 en anneau
Acta.Paedia.belg. 1968, 22, 69 - 88.

FINLEY (S.C.), FINLEY (W.H.), NOTO (T.A.), UCHIDA (I.A.) RODDAM (R.F.)
70 Iga absence associated with a ring 18 chromosome
LANCET 1968, 1, 1095 - 1096.

DEMINATTI (M.), DUPUIS (C.), MAILLARD (E.), DELMAS (Y.), MARSALE (T.), BULTEEL (MF

71 Une nouvelle observation de chromosome 18 en anneau
Annales Génétiques 1969, 2, 126 - 129.

JENSEN (K.) et al.

72 Ring chromosome 18 and GM globulin abnormality
LANCET 1969, 2, 497 - 498.

FUGITA (H.), et al.1968

73 A mentally retarded boy with a ring E 18 chromosome
Jap. J. hum. GENET 13, 104 - 111.

BERGER (R.), RETHORE (M.O.), LEJEUNE (J.), Septembre 1969.

74 Chromosome 18 en anneau et phénotype.
Third International cogress on congenital malformations (LAHAYE).

DEMINATTI (M.), DEBEUGNY (P.), CROQUETTE (M.F.), BULTEEL & DELMAS (Y.)
MARSALE (T.)

75 Deux observations de chromosomes 18 en anneau
Annales Génétiques 1970, 149 - 155.

LINSTEIN (J.), TILLINGER (K.G.) 1962.

76 Self perpetueting ring chromosome in a patient with gonadal dysgenesis.
LANCET 1, 593 - 594.

LUERS (T.), STRUCK (E.), NEVINNY - STICKEL (J.) 1963.

77 Self perpetueting chromosome in gonadal dysgenesis.
LANCET 2, 887.

HUSTINX (T.WJ); STOELINGA (G.BA) 1964.

78 A ring chromosome in part of the somatics cells of a patient with some characteristics of the Turner syndrome.
Génética 35, 1 - 14.

PFEIFFER (R.A.), BUCHNER (T.), SCHARFENBERG (W.) 1965.

79 Morphologie und DNS Synthèse aines ring förmingen Geschlechts chromosome ber ainem. Kind mit Turner syndrom.
Klin Wschr 43, 521 - 528.

BAIN (A.D.), GAULD (I.K.), FARQUHAR (J.W)

80 A ring X chromosome in divarfism
LANCET. London. 1965, I n° 7389 - 10.

DEMINATTI (M.), MAILLARD (E.), FOSSATI (P.) et BULTEEL (M.P.)
81 A propos d'un cas de chromosome X en anneau
Annales Génétiques 1968, 56 - 58.

PAOLINI (P.), BERGER (R.), RETHORE (M.O.), LAFOURCADE et LEJEUNE (J.) 1966
82 Sur un cas de chromosome X en anneau.
Annales Génétiques 1966, 9, 78.

JAGIELLO (G.M.), KAMINETSKY (H.A.), RICKS (P.JR.), RYAN (R.J.) 1966
83 Primary amenorrhea : a cytogenetic and endocrinologic study of 18 cases.
J. Amer. méd. Ass. 198, 30.

ROBERT(J.M.)
84 La génétique et la vie
Cahiers médicaux Lyonnais 1966, 42, 3, 134 - 137.

LEJEUNE (J.), BERGER (R.), RETHORE (M.O), SALMON (Ch.) et KAPLAN (M.),
85 Translocation $C_G \frown F$ familiale déterminant une trisomie pour le bras court du chromosome 12.
Annales Génétiques 1966, G 12 - G 18.

GRIPPENBERG (U), 1964.
86 17 D/F translocation in a case of regular 21 trisomy.
Hereditas (lund.), 52, 250.

LEJEUNE (J.).1965
87 Les conséquences méiotiques des remaniements chromosomiques.
Annales Génétiques 8, 9 - 10.

Jean de GROUCHY
88 Hérédité moléculaire : conditions normales et pathologiques".
"Analecta génética" Roma 1958.

TRIDON (P.), et THIRIET (M.)
89 Malformations associées de la tête et des extrémités.
MASSON - PARIS 1966.

Jean de GROUCHY - Professeur Maurice LAMY
90 L'homme et l'hérédité.
Les Grands problèmes : HACHETTE 1967.

GROUCHY (J.), de VALLEE (G.), LAMY (M.) 1963.

91 Analyse chromosomique de cellules humaines sanguines et médullaires après irradiation"in vitro"

CR. Académie des Sciences PARIS 25-7 - 258.

LEVAN (A.)

92 Self perpetuating ring chromosome in two human tumours.

Hereditas 1956, 42, 366.

——— ———

TABLE des MATIERES

		pages
- INTRODUCTION		6 à 8
- DEFINITIONS		9 et 10
- CHAPITRE I --	La meïose	12 à 16
- CHAPITRE II --	Chromosome en anneau en génétique expérimentale et en pathologie humaine	18 à 20
- CHAPITRE III--	Chromosome en anneau et mitose	22 à 25
- CHAPITRE IV --	Littérature et chromosomes en anneau	32 à 40
- CHAPITRE V --	Tableau des principales aberrations chromosomiques connues	42 à 46
- CONCLUSION		47 et 48
- BIBLIOGRAPHIE		50 à 59

--------- oOo ---------